UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
MÉDECINE
TOULOUSE

ANNÉE 1971 N° 84

# UNE HÉPATITE CHOLOSTATIQUE
## au cours d'une
# INTOXICATION AUX SELS D'OR

## THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)
présentée et soutenue publiquement en Mai 1971
par

**DENISE MARROT**

| | | |
|---|---|---|
| MEMBRES DU JURY | MM. BARDIER | *Président* |
| | REGNIER<br>DALOUS<br>ROCHICCIOLI<br>FABRE | *Assesseurs* |

TOULOUSE
IMPRIMERIE R. FOURÈS
13, RUE LAMARK

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0067

# UNE HÉPATITE CHOLOSTATIQUE
au cours d'une
# INTOXICATION AUX SELS D'OR

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
MÉDECINE
TOULOUSE

ANNÉE 1971 N° 84

# UNE HÉPATITE CHOLOSTATIQUE
## au cours d'une
# INTOXICATION AUX SELS D'OR

## THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée et soutenue publiquement en Mai 1971

par

DENISE MARROT

MEMBRES DU JURY

MM. BARDIER *Président*

REGNIER
DALOUS
ROCHICCIOLI
FABRE *Assesseurs*

TOULOUSE
IMPRIMERIE R. FOURÈS
13, RUE LAMARK

# UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE

## TABLEAU DU PERSONNEL

## UNITÉS MÉDICALES

PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**M. LARENG**

PREMIER VICE-PRÉSIDENT

**M. MATHIS**

DIRECTEUR DE L'UNITÉ DES SCIENCES MÉDICALES
TOULOUSE-PURPAN : **M. MONNIER.**

DIRECTEUR DE L'UNITÉ DES SCIENCES MÉDICALES
TOULOUSE-RANGUEIL : **M. ENJALBERT.**

DOYENS HONORAIRES

**MM. LAZORTHES, GORSE, CALVET, BRUSTIER.**

PROFESSEURS HONORAIRES

**MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DULUCQ.**

| | |
|---|---|
| Clinique médicale et Cardiologique | MM. **DARDENNE** |
| Clinique médicale Sud | **GADRAT** |
| Clinique chirurgicale | **FICAT** |
| Clinique chirurgicale A et Gynécologie | **POULHÈS** |
| Clinique chirurgicale B et du Cancer | **GRIMOUD** |
| Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie | **PASQUIÉ** |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique | **RIEUNAU** |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire | **ENJALBERT** |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | **BAZEX** |
| Clinique des maladies des voies urinaires | **LHEZ** |
| Clinique des maladies infectieuses | **ARMENGAUD** |
| Clinique médicale infantile et Puériculture | **SOREL** |
| Clinique médicale de la première enfance | **BARDIER** |
| Clinique de Neuro-Chirurgie | **LAZORTHES** |
| Clinique neurologique et psychiatrique | **GÉRAUD** |
| Clinique obstétricale | **PONTONNIER** |
| Clinique odonto-stomatologique | **CADENAT** |
| Clinique ophtalmologique | **N...** |
| Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale | **CALVET** |
| Clinique de Pneumo-phtisiologie | **DELAUDE** |
| Clinique rhumatologique | **RUFFIÉ René** |
| Accouchement et Obstétricie sociale | **MONROZIES** |
| Anatomie | **BASTIDE** |
| Anatomie pathologique | **FABRE Jacques** |
| Anesthésie et Réanimation | **LARENG Louis** |
| Bactériologie et Virologie | M^me **ENJALBERT** |
| Biophysique médicale A | MM. **AUVERGNAT** |
| Biophysique médicale B | **BRU** |
| Chimie biologique | **VALDIGUIÉ Paul** |
| Electro-radiologie | **MARQUÈS** |

UNIV. LEIDEN BIBL.

| | | |
|---|---|---|
| Embryologie générale | | BROUSSY Jean |
| Hématologie | | RUFFIÉ Jacques |
| Histologie | | BIMES |
| Hydrologie thérapeutique et Climatologie | | N... |
| Cardiologie clinique et expérimentale | | N... |
| Hygiène et médecine sociale | | MONNIER |
| Immunologie | | DUCOS |
| Médecine légale et Médecine du travail | | PLANQUES |
| Pathologie chirurgicale | | DAMBRIN |
| Pathologie générale et Médecine expérimentale | | SENDRAIL |
| Pathologie médicale | | RIBAUT |
| Physiologie | | LAPORTE Yves |
| Physiologie appliquée et Pharmacologie | | BAÏSSET |
| Sémiologie et Clinique médicale | | LAPORTE J. |
| Thérapeutique | | DARNAUD |

## PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

| | | |
|---|---|---|
| Histologie et Embryologie | MM. | GUILHEM |
| Anatomie pathologique | | BOUISSOU |
| Biochimie médicale | | DOUSTE-BLAZY |
| Histologie et Embryologie | | PLANEL |
| Oto-Rhino-Laryngologie | | CLAUX |
| Pathologie médicale | | BOULARD |
| Physiologie | | MONTASTRUC |
| Physiologie | | BESSOU |
| Physique médicale | | COMMANAY |
| Pneumo-Phtisiologie | | MIGUÈRES |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | | |
|---|---|---|
| Anatomie pathologique | MM. | FABRE Jean |
| Bactériologie, Parasitologie, Virologie | Mme | LARENG M.B. |
| Biochimie médicale | | VALDIGUIÉ P. |
| Chirurgie générale | | GÉDÉON |
| Chirurgie générale | | SARRAZIN |
| Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire | | ESCHAPASSE |
| Electro-radiologie | | PONS |
| Electro-radiologie | | ROULLEAU |
| Médecine générale et thérapeutique | | BOLLINELLI |
| Ophtalmologie | | DÉODATI |
| Pédiatrie | | DALOUS |
| Neurochirurgie | | ESPAGNO J. |
| Médecine générale et thérapeutique | | SUC |
| Pédiatrie | | REGNIER |
| Médecine générale | | RIBET |

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

| | | |
|---|---|---|
| Carcinologie | MM. | ESTRADE |
| Médecine générale et thérapeutique | | BÈS |
| Pathologie expérimentale | | GLEIZES |
| Médecine générale | | ARLET Jacques |
| Dermatologie, Vénéréologie | | DUPRÉ |
| Thérapeutique | | DENARD |
| Physiologie | | GERAL J.-Pierre |
| Cardiologie | | BOUNHOURE |
| Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie | | SALVADOR M. |
| Radiologie | | COMBES Pierre |
| Pneumo-Phtisiologie | | ALBAREDE J.L. |
| Pédiatrie génétique médicale | | ROCHICCIOLI P. |

| | |
|---|---|
| Chirurgie générale | ESCAT Jean |
| Chirurgie générale | COSTAGLIOLA |
| Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive | UTHEZA Guy |
| Urologie | PONTONNIER F. |
| Histologie, Embryologie, Cynogénétique | SOLEILHAVOUP |
| Biophysique | GUIRAUD R. |
| Physiologie | PAGES Bernard |
| Parasitologie | LARROUY |
| Immunologie, Hématologie, Maladies du sang | BIERME Robert |
| Anatomie et organogénèse | JUSKIEWENSKI |
| Médecine interne | FEDOU Robert |
| Médecine générale | RASCOL |

## AGRÉGÉS

| | |
|---|---|
| Médecine générale | MM. CALAZEL |
| Médecine générale | LE TALLEC |
| Chirurgie générale | GAUBERT |
| Médecine légale | GRÈZES-RUEFF |
| Neurologie et Psychiatrie | GAYRAL |
| Ophtalmologie | BEC |

## AGRÉGÉS LIBRES

| | |
|---|---|
| Chirurgie générale | MM. SOUQUET |
| Pathologie chirurgicale | DIEULAFÉ |
| Obstétrique | ESPAGNO Guy |

## MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

| | |
|---|---|
| Psychiatrie | M. LABOUCARIE |

## SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE L'UNIVERSITÉ

**M. PRINEAU J.-P.**

**La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891).**

A MON MARI

A MON FILS

A MES PARENTS

A MES SŒURS

A MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

## MONSIEUR LE PROFESSEUR BARDIER

*Proesseur de clinique médicale de la première enfance,*
*Médecin des Hôpitaux.*

Vous nous avez accueilli parmi vos élèves avec la plus grande bienveillance et nous avons pu apprécier la clarté et la simplicité de votre enseignement. Vous nous faites le très grand honneur d'accepter de juger ce modeste travail. Nous vous prions de croire à notre respectueuse gratitude et à notre profond attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

## MONSIEUR LE PROFESSEUR REGNIER

*Professeur de Pédiatrie,*
*Médecin des Hôpitaux.*

Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir juger ce modeste travail. Veuillez trouver ici d'assurance de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

## MONSIEUR LE PROFESSEUR DALOUS

*Professeur de Pédiatrie,*
*Médecin des Hôpitaux.*

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous avez fait de juger cette thèse. Nous vous exprimons nos respectueux remerciements.

## MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHICCIOLI

*Maître de conférence, agrégé de Pédiatrie et de Génétique Médicale,*
*Médecin des Hôpitaux.*

Nous vous assurons de notre profonde gratitude pour l'honneur que vous nous avez fait de bien vouloir juger ce travail.

## MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN FABRE

*Professeur d'Anatomie pathologique,*
*Biologiste des Hôpitaux.*

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de juger cette thèse, nous vous exprimons nos plus vifs remerciements et notre profond respect.

## AU DOCTEUR JACQUES GHISOLFI

*Chef de clinique.*

Vous nous avez inspiré le sujet de notre thèse et permis ainsi d'entrevoir un grand problème thérapeutique. C'est avec une bienveillante patience que vous avez accepté de nous guider par vos conseils dans sa réalisation. Nous vous exprimons notre très vive gratitude.

## AU DOCTEUR RUMEAU

*Anatomo-pathologiste.*

Nous lui exprimons notre gratitude pour l'aide qu'il a bien voulu nous apporter.

## AU DOCTEUR EN PHARMACIE COTONAT

*Chef de travaux en pharmacologie.*

## AU DOCTEUR M.T. FABRE

*Anatomo-pathologiste.*

Nous leur exprimons nos respectueux remerciements.

# INTRODUCTION

Les incidents et les accidents de la chrysothérapie sont actuellement bien connus. Les études expérimentales d'une part, la large utilisation des sels d'or avant l'ère des antibiotiques d'autre part, ont permis de préciser les caractères de l'intoxication aurique.

Ces accidents sont, à l'époque actuelle, moins graves du fait des traitements spécifiques mais aussi moins fréquents grâce à la meilleure connaissance des signes d'alarme.

La prescriptions de doses modérées à intervalles espacés à réduit considérablement les risques. Une cure classique de 1,2 à 1,5 g d'Allochrysine à raison de 0,05 g à 0,1 g par semaine met à l'abri de nombreuses complications.

Les manifestations cliniques, les modalités évolutives de cette intoxication ont été parfaitement précisées dans de multiples publications.

Il est habituel d'observer les troubles suivants qui sont considérés comme des signaux d'alarme :

— clochers thermiques solitaires ou répétés,
— prurit,
— albumine,
— présence de pigments biliaires dans les urines,
— goût métallique dans la bouche,
— modification de la formule ou épistaxis,
— lipothymie.

Quatre grandes catégories de troubles dominent le tableau clinique de l'intoxication aurique déclarée :

— les accidents cutanéo-muqueux, depuis le simple érythème prurigineux localisé jusqu'à l'érythrodermie généralisée.

— les accidents sanguins, exceptionnels mais redoutables du fait de la sévérité et de la brusque apparition de l'aplasie medullaire,

— les accidents rénaux, la protéinurie est souvent isolée, un syndrome néphrotique, une glomérulopathie aiguë sont beaucoup plus rares,

— des atteintes nerveuses à type de polynévrites sensitivomotrices.

Sur le plan évolutif les accidents généraux précèdent toujours l'atteinte toxique d'un organe. Le pronostic est essentiellement sous la dépendance de l'atteinte rénale et sanguine.

Il est habituel et remarquable de noter que tous les auteurs insistent sur la bénignité de l'atteinte de la sphère digestive. Dans la grande majorité des observations il s'agit essentiellement de troubles fonctionnels mineurs, à savoir : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée. L'atteinte hépatique est rarement signalée. Elle se limite dans la plupart des cas à un sub-ictère et s'observe surtout chez des sujets présentant une atteinte hépatique antérieure. Pour beaucoup d'auteurs cet ictère n'est pas une manifestation directe de l'intoxication par l'or mais une maladie inflammatoire de l'hépatocyte d'origine probablement virale. Cependant, dans toutes les publications on retrouve la notion de contre-indication de la chrysothérapie chez les malades présentant une affection hépatique.

L'originalité de l'observation qui constitue la base de notre thèse vient :

— d'une part de l'intoxication aiguë à l'or, apparue dès la fin de la première semaine du traitement par l'Allochrysine.

— d'autre part des troubles cliniques observés, notre malade après avoir présenté les classiques signes d'alarme a développé une hépatite cholostatique grave. Nous n'avons pas observé les accidents majeurs de la chrysothérapie que sont les troubles sanguins et rénaux et qui font habituellement le pronostic de cette intoxication.

Nous nous proposons après avoir étudié l'observation, d'effectuer une revue générale de la littérature et d'essayer de préciser le pathogénie du syndrome de cholostase.

# PLAN

OBSERVATION

HISTORIQUE

REVUE DE LA LITTERATURE

PHYSIO-PATHOLOGIE

- MÉTABOLISME DE L'OR
- LE MODE D'ACTION
- PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS

PROBLEMES DIAGNOSTIQUES ET PATHOGENIQUES SOULEVES PAR NOTRE OBSERVATION

- CAUSE DE L'HÉPATITE
- PATHOGÉNIE DE LA CHOLOSTASE

TRAITEMENT

# OBSERVATION

## I. MOTIF DE L'HOSPITALISATION

Le petit J.M.V., 10 ans, a été hospitalisé dans le service de Médecine Infantile et de Puériculture le 25 septembre 1970 pour hépatonéphrite grave.

## II. LA PRESENTATION DU MALADE A L'ENTREE DANS LE SERVICE

On note : un mauvais état général, l'enfant est fébrile, amaigri, il présente une déshydratation essentiellement extra-cellulaire.

— un prurit intense,

— un syndrome de cholostase important traduit par un ictère cutanéo-muqueux net et généralisé, des urines acajou, des selles décolorées.

## III. L'INTERROGATOIRE

L'enfant a toujours habité à Casablanca. Ses parents, d'origine française, sont en excellente santé, de même que son frère âgé de huit ans. Bien que vivant dans un pays d'endémie sur le plan de l'hépatite virale, nous n'avons pas décelé d'affection ictérique chez les membres de la famille et dans l'entourage habituel de notre malade dans les mois précédents l'hospitalisation.

De sa naissance jusqu'à l'âge de huit ans J.M. n'a présenté aucune affection somatique grave.

En janvier 1969, à neuf ans, les premiers signes d'une affection rhumatismale se déclarent. C'est une atteinte fluxionnaire des deux chevilles et du coude gauche. La maladie est alors étiquetée rhumatisme articulaire aigu et traitée par Penicilline et Cortancyl à la dose de 35 mg par jour.

En août 1970 apparaît la quatrième rechute, les examens biologiques pratiqués à ce moment-là ont montré :

une vitesse de sédimentation à 12 mm la première heure, à 20 mm la deuxième heure
donc peu élevée

— une hyperleucocytose à 12 000,
— un test au latex négatif,
la recherche des cellules de Hargraves négative.

Devant l'inefficacité du traitement antérieur, le caractère à rechute de l'affection, le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est porté et par voie de conséquence une thérapeutique est instituée à base de sels d'or.

Le 15 septembre le nouveau traitement mis en place est le suivant :

Une intra-musculaire de 0,05 g d'Allochrysine par jour. Nous rappelons que selon les règles d'utilisation des sels d'or établies par Forestier, l'Allochrysine doit être injectée en intra-musculaire mais à raison d'une seule injection, tous les 5 ou 7 jours, de doses progressives de 0,05 g à 0,10 g.

Au huitième jour donc, après la huitième intra-musculaire soit après avoir reçu 400 mg d'Allochrysine notre jeune malade présente :

a) *des signes d'intoxication à l'or :*

— une brusque élévation de la température à 41°,
— des céphalées,
— des vomissements,
— un rash-cutané à type de placards rouges, douloureux, sur le thorax et au niveau des plis de flexion, accompagné d'un prurit.

Ces symptômes entraînent l'arrêt de la chrysothérapie.

b) *Un syndrome de déshydratation* s'installe progressivement du fait des vomissements intenses et répétés et des pertes de sels non compensées, avec des troubles électrolytiques, une protéinurie, une oligurie.

Ces signes cliniques et biologiques ont fait craindre une atteinte rénale.

c) *Un syndrome cholostatique* caractérisé par une coloration jaune cutanéo-muqueuse nette, une décoloration des selles, des urines foncées.

C'est la gravité de l'atteinte rénale et hépatique qui a motivé l'hospitalisation.

Donc, 10 jours après une chrysothérapie intense puisque l'enfant a déjà reçu 400 mg d'Allochrysine nous nous trouvons en présence de trois ordres de troubles :

1. des signes indiscutables d'intoxication à l'or,
2. un ictère de type cholostatique,
3. un syndrome de déshydratation avec signes d'insuffisance rénale.

## IV. SON HOSPITALISATION

Dès l'entrée dans le service, le diagnostic d'hépato-néphrite paraît improbable. Cet enfant est en effet déshydraté et l'insuffisance rénale n'est que fonctionnelle. Une réhydratation dirigée permet en quelques heures de corriger définitivement ces désordres.

L'insuffisance rénale écartée, le tableau clinique est dominé par des signes d'intoxication à l'or et un syndrome de cholostase.

### A. L'intoxication à l'or

1) *Les signes cliniques* sont alors difficiles à séparer à ces stades de l'ictère cholostatique.

Il est évident qu'on ne peut plus parler de rash aurique, et le prurit ne peut pas être individualisé.

Les clochers fébriles sont fréquents.

La céphalée persiste encore quelques jours

D'autre part, nous n'avons pas trouvé d'atteinte toxique des muqueuses, pas de stomatite; d'ulcération cornéenne; de manifestation purpurique ni hémorragique; l'examen neurologique est normal.

2. *Les signes biologiques.*

a) *Le bilan sanguin* écarte la possibilité d'une anomalie hématologique :

— les globules rouges : 3 900 000
— les globules blancs : 10 400
— plaquettes : 130 000.

L'intégrité médullaire est confirmée par la ponction sternale, d'après le médullogramme :

La densité cellulaire est légèrement supérieure à la normale, avec des mégacaryocytes basophiles et granuleux et la présence d'ombres nucléaires. Les erythroblastes ont souvent le cytoplasme irrégulier et transparent.

b) *Il n'y a pas d'atteinte biologique rénale,* la protéinurie n'est plus retrouvée, par contre la *ponction biopsie rénale* permet de voir à la miscroscopie électronique des glomérules intacts, des tubes qui sont le siège de surcharge nette, les dépôts d'or siègent surtout dans le tube proximal, dans la zone péri-nucléaire. Dans les cellules, des coupes colorées par l'acétate d'uranyle et le citrate de plomb, les dépôts apparaissent sous forme d'amas osmiophiles non homogènes inclus dans des vésicules limitées par une membrane simple. Les organites cellulaires du tubulocyte sont peu altérés, ces dépôts d'or s'observent dans de nombreuses cellules tubulaires.

*Le taux d'excrétion urinaire* est de 0,5 mg par jour. Il est supérieur a une chrysurie normale au huitième jour d'un traitement à l'or. Mais l'élimination dans les urines est d'autant plus importante que la chrysémie a été élevée. L'intoxication aurique est certaine, les deux accidents redoutés que sont l'atteinte rénale et l'aplasie médullaire ont été écartés.

### B. Le syndrome de cholostase

1. *Les signes cliniques*

— Le malade se plaint d'un prurit intense, généralisé, accompagné de lésions de grattage.

— L'ictère cutanéo-muqueux est franc.

— Les urines acajou.

— Les selles décolorées.

— Il n'y a pas d'hépatomégalie, pas de splénomégalie.

2) *Le Bilan hépatique*

Il va nous permettre de faire la preuve du syndrome de cholostase.

a) *Les examens biologiques*

*Les tests de rétention biliaire* sont fortement positifs,

— l'hypercholestérolémie est à 6,2 g par litre
  l'hyperlipémie à 20 g par litre

— les phosphatases alcalines sont très élevées 1 180 u

— l'hyperbilirubinémie est à 14,6 mg.
  bilirubine directe 7,1 mg
  bilirubine indirecte 7,4 mg.

*Le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire* est faible.

— les protides totaux sont à 67 g par litre mais atteignent vite 85 g par litre,

— le bilan d'émostase avec : un temps de Quick à 25 %, proconvertine plus facteur Stuart 10 %, prothrombine 10 %, facteur XI plus proaccelerine 100 % est normalisé après injection de vitamine K.

*Il n'y a pas de syndrome inflammatoire,* les tests de floculation sont très peu perturbés : Mac LAGAN 6u; HANGER + + ; GROS 1 ml.

A l'électrophorèse des protides il n'y a pas d'augmentation des globulines plasmatiques.

*Il n'y a pas de syndrome de cytolyse.*

L'examen biologique à lui seul confirme bien le diagnostic d'hépatite cholostatique. La preuve de la présence de particules d'or dans le foie va être apportée par les examens anatomo-pathologiques.

b) *Les examens microscopiques.*

Ils ont permis de faire une étude précise de la cholostase en même temps que la recherche des inclusions auriques.

La ponction biopsie du foie a été faite après la laparoscopie.

*A la laparoscopie* nous voyons un foie lisse, peu augmenté de volume, de couleur rosée avec quelques piquetés verdâtres témoignant d'une cholostase modérée.

*A la microscopie optique* le parenchyme hépatique présente des lésions d'hépatite avec une clarification cytoplasmique et de petits foyers de nécrose hépatocytaire.

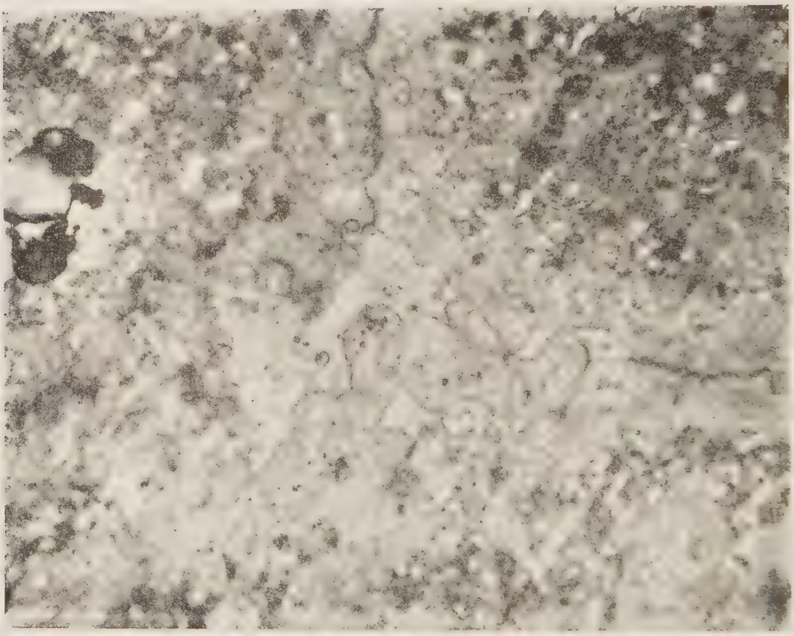
Ces lésions sont parcellaires car en d'autres points la travée de REMAK est parfaitement conservée. La cholostase associée est d'intensité moyenne et exclusivement intra-hépatocytaire.

Il n'y a aucune surcharge ferrique, par contre on trouve d'une manière assez abondante de petits grains d'or répartis de façon assez diffuse dans presque tous les hépatocytes.

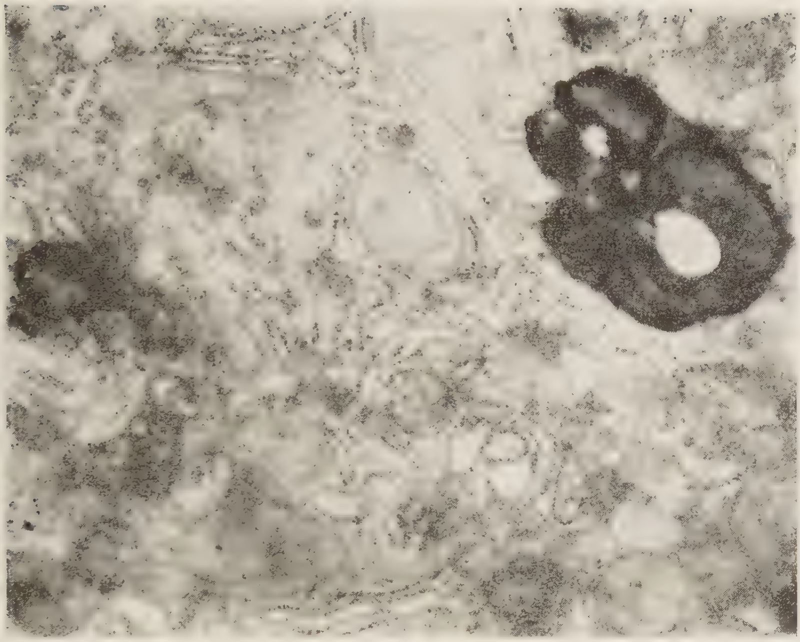
On trouve également quelques images de surcharge métallique dans les histiocytes.

La réaction mésenchymateuse reste parcellaire, en petits foyers, les espaces portes et les veines sus-hépatiques sont soulignés par une sclérose collagène, associée à quelques éléments inflammatoires mononucléées (Coupe n° 79437 examinée au Laboratoire Central d'Anatomie-Pathologique, Professeur H. BOUISSOU.)

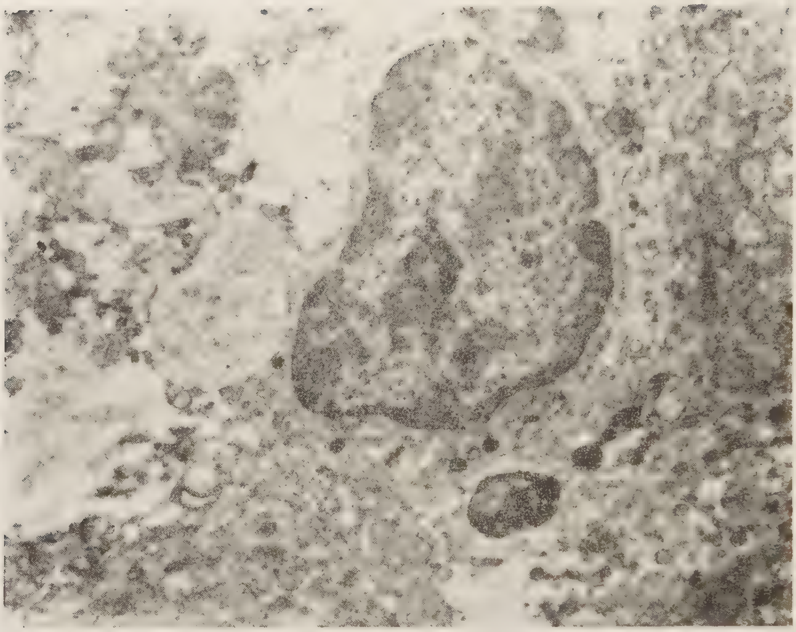
*La microscopie électronique* va nous permettre de préciser ces images.



Sur cette première photographie les capilicules biliaires sont normaux, de même que les desmosomes. Les lysosomes contiennent des corps denses composés de bile. Il n'y a pas de cholostase nette.



Ici, l'hépatocyte a une structure normale, ses mitochondries ne sont pas altérées. Un dépôt métallique important, très dense, est entouré d'une membrane bien individualisée.



Dans cette cellule de KUPFFER nous voyons aussi des dépôts d'or dans une membrane à contours bien définis. Ces inclusions sont juxta-nucléaires.

Cette étude ultra-structurale qui complète celle de la microscopie optique nous apporte la preuve de l'absence de souffrance du parenchyme hépatique dans son ensemble. Nous avons vu l'intégrité des hépatocytes, des cellules mésenchymateuses, et des canalicules biliaires.

On ne trouve pas de cholostase nette.

Cet examen anatomo-pathologique ne nous permet pas d'envisager un mécanisme précis de la cholostase.

3. *L'étiologie.*

D'après l'examen clinique, biologique, anatomo-pathologique nous sommes devant un problème complexe.

— Les signes négatifs :

L'absence de syndrome inflammatoire, de cytolyse d'après la biologie.

— La négativité de la recherche de l'Anti-gêne Australien,
— L'absence de foyers de nécrose et de régénération à l'examen microscopique,

semblent pouvoir faire écarter l'étiologie virale.

— Une cause rétentionnelle extra-hépatique est rejetée par le résultat de la laparoscopie et de la microscopie.

— Une réaction cholostatique d'hypersensibilité médicamenteuse peut-être retenue devant le caractère aigu de l'affection et l'association des signes d'intolérance à l'Allochrysine : éruption, prurit, fièvre, vomissements, céphalées.

Nous reprendrons plus loin la recherche de l'étiologie.

### C. **Evolution**

1. *De l'intoxication à l'or.*

Il est difficile de faire la part des signes qui reviennent en définitive à l'intoxication et à la cholostase. Il est évident que la jaunisse, proprement dite, s'est substituée aux aurides cutanées.

Le prurit ne peut pas être individualisé.

La fièvre, les céphalées, les vomissements ont disparu progressivement, en même temps que s'installait une amélioration de l'état général de l'enfant.

Le simple arrêt de la chrysothérapie a permis l'amendement de ces signes, aucun traitement spécifique n'a été nécessaire.

2. *Du syndrome de cholostase.*

La régression de l'atteinte hépatique a été très lente et très progressive.

Le traitement institué : corticothérapie à 2 mg par kilo; cholérétiques per os; cholestyramine; aidé par un régime pauvre en lipides a dû être renforcé pour amener une amélioration plus rapide.

Le prurit intense n'a pas pu être calmé par des anti-histaminiques mais a disparu complètement avec la cholestyramine.

Le tubage duodénal avec instillation de sulfate de magnésie pratiqué une fois par jour pendant 10 jours a permis d'évacuer 500 cc de bile.

Après cette thérapeutique le syndrome de cholostase a nettement régressé, ce qui est objectivé par les examens biologiques :

Le cholestérol total de 6,2 g passe à 4,25 g

Les lipides de 20 g passent à 9,2 g

La bilirubine directe de 7,1 g à 1,1 g

La bilirubine indirecte de 7,5 g à 1,1 g

Les phosphatases alcalines de 1180 u à 530 u

C'est au bout d'un mois et demi d'hospitalisation que l'enfant peut sortir du service, son ictère cutanéo-muqueux ayant complètement disparu.

## V. CONCLUSION

Notre jeune malade a présenté une intoxication à l'or et une hépatite cholostatique qui semble aussi imputable à ce métal.

Cette atteinte toxique est particulière par son installation aiguë huit jours après le début du traitement.

Nous ne pouvons qu'insister sur le fait que la dose de 400 mg d'Allochrysine injectée en une seule semaine à raison de 50 mg par jour était particulièrement agressive pour l'organisme d'un enfant.

# HISTORIQUE

L'intoxication provoquée par les sels d'or est connue depuis leur utilisation dans le traitement de la syphillis par l'école de Montpellier aux environs de 1810 avec J. CHRESTIEN alors que les vertus thérapeutiques du « plus précieux » et du « plus noble des métaux » étaient exploitées depuis l'Antiquité.

Chrestien donne déjà la notion d'atténuation de cette toxicité par l'administration de doses progressives. En 1818 ses préparations sont inscrites au Codex.

Vers la fin du XIXe siècle, KOCH expérimente *in vitro* l'action du sel double d'or et de potassium sur le B.K. Ce sel est bactéricide mais si toxique qu'il ne peut pas être utilisé chez l'homme.

En 1913, le traitement de la tuberculose par les sels d'or est repris par ROSENTHAL, BRUCK, GLUCK. Le cyanure double d'or et de potassium utilisé donne des accidents graves. Ces auteurs notent un cas d'ictère mortel apparu à la onzième injection.

C'est la première publication, à notre connaissance, qui signale une hépatotoxicité des sels d'or. L'existence d'un syndrome de cholostase n'est cependant pas mentionnée.

En 1914, FELDT expérimente l'Aurocathan qui provoque aussi des effets secondaires variables : vertiges, céphalées, dermatoses, herpes, stomatites et albuminuries.

En même temps MORHMANN, HAEUSEL, VOIGT, SCHWANN et FREUND provoquent avec le Triphal qui contient 43 % de ce métal des lipothymies, des troubles gastriques, des dermatoses, de la fièvre, des anémies.

Pendant une dizaine d'années ces produits sont repris et modifiées dans le but d'en diminuer la toxicité tout en obtenant de meilleurs résultats dans le traitement se la tuberculose et de la syphillis.

En 1927, LUMIÈRE prépare une série de dérivés du thiopropanol dont « l'Allochrysine » très soluble dans l'eau, facilement absorbée par l'organisme, peu toxique.

Deux ans plus tard Forestier introduit ce produit dans la thérapeutique de la P.C.E. en indiquant que des doses fortes et progressives permettent d'éviter les effets nocifs de l'or. Quarante ans après ces règles d'utilisation sont toujours appliquées.

La notion de toxicité est bien mise en évidence par la recherche progressive de différents sels d'or au cours d'un siècle. Les caractères de l'intoxication étaient déjà individualisés avant l'introduction de la chrysothérapie à la P.C.E. :

Atteintes cutanées, muqueuses, digestives, rénales, sanguines.

L'atteinte hépatique est exceptionnelle, et lorsqu'elle existe, elle est d'emblée très grave et en général provoquée par de fortes doses. Bruck et Gluck citent un ictère grave mortel. Hartfall, plus tard, mentionne une nécrose sub-aiguë du foie. Greenberg une hépatite cytolytique.

Nous verrons plus loin que des ictères cholostatiques le plus souvent bénins peuvent apparaître chez des insuffisants hépatiques et des éthyliques, mais pour ces malades là, la chrysothérapie doit être contre-indiquée.

*En résumé* les caractères de l'intoxication médicamenteuse aux sels d'or sont depuis longtemps bien connus. L'atteinte hépatique est mineure sauf si l'intoxication est massive. On observe alors une cytolyse hépatocytaire plutôt qu'un syndrome de cholestase. Nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'une seule observation d'hépatite cholestatique provoquée par une dose d'or normale (12).

# REVUE DE LA LITTÉRATURE

Les intoxications par la chrysothérapie sont assez fréquentes, même, actuellement, 45 ans après son introduction dans le traitement de la P.C.E.

D'après FREYBERG (3) il y aurait 37 % d'accidents dont 5 % sévères et une mortalité de 0,5 %.

MAZADE (15) est plus optimiste et dans ses statistiques il ne rapporte que 25 % d'accidents et aucun mortel.

L' « Empire Rheumatism Council » (3) en 1960 publie 35 % d'accidents mais parallèlement 16 % chez des malades ayant reçu un placebo.

## LES DIFFÉRENTS ACCIDENTS DÉCRITS

1. — *Les aurides cutanés.*

Tous les auteurs sont d'accords pour dire que les aurides sont les plus fréquents bien sûr après les incidents qui sont des signes d'alarme tels que : fièvre, céphalées, anorexie, nausées, diarrhée, prurit.

FORESTIER (1) : sur 234 accidents, 145 étaient des accidents cutanés à type : d'érythème localisé ou généralisé mais passager, d'érythrodermie vésiculo-œdémateuse; d'eczéma; certains l'obligèrent à employer des éliminateurs et des anti-allergiques.

*L'Empire Rheumatism Council* (3) publie 21 atteintes cutanées dont 4 sévères sur 40 réactions toxiques.

MAZADE récemment a eu 8 % d'eczéma (15).

Si ces atteintes sont plus fréquentes, elles n'en sont pas moins le plus souvent les plus bégnines.

2. *Les accidents muqueux* qui accompagnent un accident cutané sont plus rares mais plus douloureux. C'est :

- la stomatite aurique : rougeur diffuse sur laquelle se greffent des érosions lichénoïdes et des ulcérations,
- la gengivite.

LEQUIEM en a fait une étude complète dans un service de stomatologie à Paris (17).

*Empire Rheumatism Council* en signale 3 sur ces 40 cas. MAZADE 2 %.

3. *Les accidents sanguins* sont de loin les plus graves.

— syndromes hémorragiques par hémorragie isolée, purpura, fibrinolyse.

— syndromes agranulocytaires par aplasie médullaire absolument imprévisible.

COSTE (Paris) vers 1932 a eu plusieurs cas mortels probablement parce qu'à cette époque il essayait d'intensifier la posologie (16) :

— une agranulocytose chez un malade qui en dernier lieu a fait une hémorragie méningée,

— une hémopathie complexe, agranulocytose, puis leucémie aiguë chez une femme qui avait eu antérieurement un traitement au Thorium X. Deux mois après l'arrêt du traitement elle a un purpura généralisé suivi d'un collapsus,

— une agranulocytose précédée par une dermatose eczématiforme.

Malgré la très forte posologie il n'a enregistré aucun accident hépatique.

HARTFALL (Leeds) sur 900 cas traités a eu 3 décés par purpura-hémorragique; 1 décès par agranulocytose.

SUNDELIN (Suède), sur 2 955 cas, a 2 décès par aplasie médullaire, 3 par purpura hémorragique.

BACH (Londres) a 3 décès par purpura.

CECIL (New York) a sur 142 malades traités : 1 aplasie médullaire, 1 purpura thrombopénique.

FRANÇON (Aix-les-Bains) sur 3 000 malades traités : 2 agranulocytoses, 1 purpura hémorragique.

Les publications d'accidents sanguins graves ont été faites en majorité pendant les vingt premières années de la chrysothérapie de la P.C.E., elles sont beaucoup plus rares actuellement bien sûr du fait de la surveillance accrue.

4. *Les accidents rénaux* ont été très étudiés et bien décrits. Ces atteintes rénales s'étendent de la simple albuminurie qui souvent n'est que transitoire jusqu'à la néphrite aurique grave. En général c'est un syndrome néphrotique curable.

L'évolution vers l'insuffisance rénale est très exceptionnelle.

Récemment, Stanley, Strunk et Ziff ont commenté la microscopie électronique d'une néphropathie aurique (5).

*The Empire Rheumatism Council* publie une amylose rénale sur 99 malades traités, apparue après la 2e cure.

Ragan sur 142 malades a eu un cas d'albumine sévère.

5. *Les accidents digestifs.*

Ils se limitent en général aux troubles suivants : anorexie, dyspepsie, vomissements.

Cecil a décrit une entérocolite ulcéreuse.

Greenberg (Genève) une entérocolite hémorragique, le patient avait des antécédents d'infections intestinales .

6. *Les accidents hépatiques.*

Des nombreux auteurs déclarent que chez des insuffisants hépatiques légers et surtout chez les éthyliques, la chrysothérapie doit être conduite avec beaucoup de prudence ou mieux, contre-indiquée. Les épreuves fonctionnelles sont le plus souvent normales mais la cure doit être interrompue en cas d'apparition de sels biliaires dans les urines (18).

Les accidents hépatiques sont rarissimes en dehors de ceux retrouvés chez les sujets tarés qui présentent en général un ictère catarrhal bénin.

Hartfall (Leeds) mentionne une nécrose sub-aiguë du foie.

*The Empire Rheumatism Council* (3) signale un ictère hémolytique sur 99 malades ayant subi une chrysothérapie, survenu six mois après la première cure.

Greenberg (16) (Genève) en 1931 décrit au décours d'une bronchite pulmonaire, qu'il pense être aurique, un ictère avec un cholestérol à 1,35 g dans un contexte d'anémie, de leucopénie, avec un signe du lacet positif, une vitamine K à 35 %.
L'anatomie pathologique a montré une hépatose séreuse diffuse avec atrophie hépato-cellulaire et prolifération de cellules réticulaires. L'auteur rapporte qu'il n'a vu que ce cas.

Wiontzeck and all. (12) en janvier 1970 décrivent une hépatite cholostatique probablement allergique chez une femme de 50 ans ayant reçu 1,97 g d'Auro-Detoxin.
D'après les examens biologiques hépatiques cette patiente a été isolée, la malade n'a eu ni intoxication cutanée, ni rénale, ni hématologique.

Ces troubles ont disparu après un traitement par le B.A.L.

C'est le seul cas relevé dans la littérature qui présente une analogie avec le sujet de notre thèse.

Meyer (12) sur 433 malades traites aux sels d'or n'a jamais enregistré d'hépatite cholostatique ou cytolytique.

**En résumé**

L'atteinte hépatique au cours de l'intoxication à l'or est considérée comme mineure par la majorité des auteurs et jugée très souvent concomittante.

Cependant l'hépatotoxicité des sels d'or est nettement soulignée chez les malades présentant une affection du foie.

Lorsqu'un accident hépatique est décrit il s'agit d'une hépatite grave, cytolytique. Dans une seule observation seulement, l'hépatite est purement cholostatique et provoquée par une cure d'or normale.

Nous remarquons que d'une manière générale, l'atteinte du foie est isolée, elle n'est pas associée à d'autres manifestations de l'intoxication.

On peut donc penser qu'il existe une sensibilité particulière des organes, propre à chaque individu. Il ne semble pas y avoir de rapport avec les sels d'or utilisés.

Ces considérations basées sur la revue générale de la littérature sont cependant sans valeur sur le plan de la physio-pathologie de l'atteinte hépatique. Il n'y a en effet qu'un nombre trop restreint de cas et ces observations sont trop peu étudiées pour que l'on puisse interpréter valablement ces données.

# PHYSIO-PATHOLOGIE

Différents sels d'or sont utilisés dans le traitement de la P.C.E. : des sels hydrosolubles en solution aqueuse, en solution huileuse, des sels insolubles en suspension huileuse, en suspension colloïdale.

L'*Allochrysine* est la seule préparation de sels hydrosolubles en solution aqueuse utilisée en France, c'est une combinaison organo-métallique où l'or est lié directement au soufre. C'est un produit blanc, amorphe, très soluble dans l'eau, contenant 30 % d'or métal. Elle peut être utilisée par voie parentérale : I.V. abandonnée, I.M. la plus recommandée, ou par voie rectale.

Les grands principes de son utilisation mis en place par FORESTIER sont les suivants :

Plusieurs cures jusqu'à la cessation des signes.

*La voie :* intra-musculaire.

*La dose :* il est plus prudent de tester la sensibilité du malade en injectant par exemple tous les jours ou mieux tous les 7 jours une dose progressivement croissante de 0,01 à 0,05 g, puis passer à une dose hebdomadaire de 0,10 g.

*Rythme des injections :* tous les 5 ou 7 jours.

*Dose totale :* 1,2 g à 1,5 g.

*Rythme des cures :* un intervalle de 6 semaines entre les deux premières, de 2 à 3 mois entre la troisième et la quatrième. Le rythme des cures suivantes est variable et fonction de l'amélioration clinique et biologique.

Par conséquent chez notre malade qui a reçu 400 mg d'Allochrysine en une semaine, plusieurs erreurs ont été commises :

1. La sensibilité de J.M. au produit n'a pas été testée par l'injection de faibles doses progressivement croissantes.

2. Les injections ont été quotidiennes et non hebdomadaires.

3. La dose totale administrée était à la limite de la toxicité.

## A. Le métabolisme

L'étude du métabolisme va nous permettre de souligner le rôle du foie dans l'utilisation de l'or.

Ces dernières années, grâce à l'emploi de l'$Au^{198}$, de la spectrophotométrie, le passage du métal dans l'organisme est mieux connu.

### 1. LA CHRYSEMIE

Elle croit en marche d'escalier lorsque les sels d'or sont injectés à doses croissantes, qu'il s'agisse de solutions aqueuses ou cristallines. Elle n'augmente pas lorsque les doses hebdomadaires sont identiques. Donc la concentration de l'or dans le plasma dépend des doses injectées. La chrysémie est au maximum entre le quatrième et le sixième jour après l'injection, car le tiers de l'or disparaît rapidement, sa demi-vie est de 8 à 10 jours.

S'il n'y a pas de phénomènes d'accumulation lors d'un traitement hebdomadaire à doses égales, par contre l'emploi d'injections quotidiennes augmente la chrysémie et entraîne une saturation.

### 2. LES MOYENS DE TRANSPORT DE L'OR

D'après Freyberg (2) l'or injecté passe dans le sang où il va se fixer pour une très faible quantité sur les globules rouges, pour une grande quantité sur les globulines pour former un complexe or-protéine.

Lawrence (4) en étudiant le transport de l'$Au^{198}$ a trouvé que l'or se fixait en faible partie sur les globules rouges, qu'il se combinait en quantité plus importante aux $\alpha 1$ globulines et au fibrinogène.

Sliwinski et Mac Queen (2), plus récemment, ont démontré qu'en fait l'or se fixe pour :

75 % sur la sérum-albumine
23 % sur les $\alpha$ et $\beta$ globulines
moins de 2% sur les globules rouges
0,3 % sur les globules blancs.

Cette fixation est rapide : 50 % : 5 minutes après l'injection, 70 % : 1 heure après.

Le degré de transport par les protéines est très élevé et correspond à la concentration sanguine maxima. On considère qu'il ne peut pas y avoir d'or libre dans le plasma à moins que la sérum-albumine ne soit saturée, dans ce cas cette fraction libre détermine la toxicité alors que pour la plupart des médicaments c'est la concentration libre qui assure l'efficacité.

Les complexes or-protéine vont être distribués aux tissus.

## 3. REPARTITION DE L'OR DANS L'ORGANISME

L'or d'après l'étude de LAWRENCE (4) est retrouvé dans tous les points de l'organisme.

Dans le liquide synovial aussi bien que dans les autres tissus : poumons, pancréas, encéphale, moelle, muscles, tendons, moelle osseuse, peau, même, dans le liquide céphalorachidien, reins, rate et foie où l'or se fixe avec prédilection sur les cellules du système réticulo-endothélial. Cette fixation semble être plus importante au niveau du parenchyme rénal du fait des conséquences pathologiques, ce qui a été vérifié par les ponctions biopsies.

Dans le parenchyme hépatique l'or est essentiellement capté par les cellules de KUPFFER, ceci a été démontré par les études expérimentales de VIDAL et VIALLEFONT de Montpellier (17) ; ces auteurs ont injecté de la Crysalbine à doses progressives dans la veine marginale de l'oreille de deux lapins. Ces animaux ont reçu 25 mg puis 50,100 et 150 mg deux à trois fois par semaine jusqu'à une dose totale de 6,5 g pour l'un et 7 g pour l'autre étalée sur 6 mois.

Ils ont été sacrifiés alors qu'ils n'avaient présenté aucun signe d'intolérance.

*A l'examen microscopique du foie suivant deux techniques :*

*Fixation formol salé - coloration hémaluum éosine :*

On retrouve des granulations dans les cellules de KUPFFER qui en sont littéralement bourrées : granulations jaunes régulières, quelques-unes se retrouvent dans les veines centro-lobulaires, d'autres dans le parenchyme hépatique, mais il est difficile de situer le siège exact.

*Technique de Brockardt*

Les granulations ont pris une teinte noirâtre et se trouvent locasées en divers points :

Dans les travées de REMAK où elles occupent une situation centrale et en dessinent l'axe.

Dans les éléments de KUPFFER, présentant à la fois des formes rameuses et des formes globulaires.

A l'intérieur des capillaires où l'on trouve quelques très rares granules et dans les vaisseaux centro-lobulaires.

Dans les cellules ces granulations sont situées au voisinage du noyau.

## 4. ELIMINATION DE L'OR.

Elle est essentiellement urinaire : 80 % (6).

Une très faible quantité est éliminée dans les selles, environ 20 %, par l'intermédiaire de la bile, mais nous n'avons pas pu relever dans la littérature le mécanisme exact de conjugaison biliaire. La sueur et l'expectoration en contiennent des traces infinitésimales.

L'excrétion urinaire croit en marche d'escalier lorsque les injections sont faites à doses croissantes; 5 % de l'or injecté est éliminé le jour de l'intra-musculaire, 15 % de la dose sont excrétés à la fin de la première semaine. Les jours suivants, la chrysurie est si faible qu'elle n'est pas mesurable.

La durée de l'excrétion dépend de l'importance des doses injectées chaque semaine.

Par exemple, Freyberg a injecté chaque semaine 50 mg d'or chez une série de patients, l'or continuait à circuler et à être excrété en quantité décroissante longtemps après la fin des injections, à peu près 15 mois. Une deuxième série de patients reçoit la même quantité à raison de 25 mg par semaine, tout l'or est éliminé en trois ou quatre mois. Une troisième série reçoit la même dose mais à raison de 12,5 mg par semaine, tout l'or est excrété en deux ou trois mois.

Ces deux dernières méthodes poursuivies jusqu'à une dose totale de 600 mg de sels d'or correspondent à une cure classique d'Allochrysine. Le rythme d'élimination est alors de 0,5 à 1,5 mg par jour.

D'après cette expérimentation la chrysurie de notre malade se situerait dans les limites de la normale.

## MODE D'EXCRETION

Stanley et Strunk (5) ont fait essentiellement une étude rénale. A la microscopie électronique, ils ont retrouvé des inclusions d'or dans les lysosomes des cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires par contre ils n'en ont retrouvé aucune dans les espaces normalement suivis dans le transport actif des substances vers la lumière tubulaire. Cependant, il semble que le complexe or-protéine plasmatique passe dans un premier temps à travers la membrane basale glomérulaire qui est normalement perméable aux protéines à gros poids moléculaire, en petite quantité. Le deuxième temps, le passage de l'or vers la lumière tubulaire, reste inexpliqué.

D'autre part, l'or dans l'organisme est toujours sous la forme or-protéine et il est excrété dans les urines en l'absence de toute protéinurie; ce complexe a donc été dissocié.

Il reste beaucoup de choses à expliquer pour connaître le métabolisme exact de l'or. Nous pouvons toutefois affirmer que l'or est seulement transporté dans le sang jusqu'aux différents points de l'organisme. Le passage de l'or dans le rein a été beaucoup étu-étudié, mais nous ne pouvons conclure définitivement. Le passage hépatique est absolument méconnu.

En dehors de la fixation préférentielle du métal au niveau du système réticulo-endothélial, le métabolisme de l'or met peu en jeu l'hépatocyte.

L'excrétion biliaire de l'or est minime. Il est possible que dans les grandes intoxications ce mode d'excrétion soit augmenté.

### B. Le mode d'action

Le mode d'action de l'or dans les processus inflammatoires est encore mal connu.

Expérimetnalement, il a été démontré que l'or :
— modifie les caractéristiques physico-chimiques du collagène,
— inhibe la réponse immunitaire,
— a une action inhibitrice sur le système enzymatique cellulaire.

Dans le cadre de notre thèse, c'est ce dernier point qui est le plus intéressant à étudier, car il peut nous apporter une hypothèse pour expliquer les manifestations de l'intoxication par l'or, en particulier les désordres hépatiques.

Libenson (18) a démontré que les composés auriques bloquent dans l'organismes les groupements SH du glutathion, de, la cysteine et d'autres combinaisons de sulfhydrile entravant partiellement les processus normaux d'oxydation et de réduction.

Persellin et Ziff ont pour leur part montré l'action inhibitrice des sels d'or sur les enzymes lysosomiaux dont on connaît le rôle primordial dans l'inflammation articulaire et dans le métabolisme hépatocytaire. Ils ont étudié les macrophages des membranes péritonéales; les sels d'or sont absorbés par ces cellules, ils se fixent sur leurs lysosomes tandis qu'apparaît une diminution marquée de l'activité des différents enzymes lysosomiaux.

Ennis *et Coll.* reprennent la même expérience en démontrant que cette inhibition des enzymes lysosomiaux est suprimée par

l'adjonction de cysteine et de tous les composés apportant des groupements SH en excès.

Par conséquent nous pourrons poser le problème de l'action respective de l'or et de ses liaisons SH au niveau des enzymes hépatocytaires.

### C. **Pathogénie des accidents**

Deux grandes théories sont proposées pour expliquer les accidents de la chrysothérapie.

#### 1. LA THEORIE TOXIQUE

L'or comme tous les métaux lourds a une action toxique cellulaire, cette toxicité est retrouvée par exemple au niveau des cellules rénales : néphrites au cours d'un traitement à fortes doses.

Si les règles d'utilisation des sels d'or sont respectées, si la concentration plasmatique et l'élimination urinaire sont normales, la concentration toxique n'est pas atteinte. Par contre, si les doses thérapeutiques utilisées sont trop élevées, il y aura automatiquement une saturation de la serum albumine et de la fraction $\alpha$ et $\beta$ globulines et ainsi une fraction d'or libre circulera dans le sang. C'est ce taux d'or libre qui est toxique pour l'organisme.

Freyberg, Block et Levey (65) qui ont étudié la concentration d'or plasmatique et urinaire après des injections de différents sels d'or et pendant des réactions toxiques n'ont trouvé aucune corrélation entre ces accidents et ces différents taux.

D'autre part, Smith-Goldmann *et Coll.* eurent des cas de réactions toxiques avec des excrétions urinaires basses, par conséquent le dosage de chrysurie ne peut pas nous apporter de renseignements valables sur l'étiologie toxique de l'or.

Ce mode d'action toxique est surtout invoqué pour les néphrites tardives survenant au cours de traitements prolongés à fortes doses.

En effet aux doses habituellement utilisées en thérapeutiques, la concentration d'or dans les tissus reste très inférieure à la concentration toxique.

Notre observation décrit un cas exceptionnel, du fait de la forte dose administrée et évoque ainsi une étiologie toxique.

## 2) LA THEORIE ALLERGIQUE

Elle est établie d'après les constatations suivantes :

— les accidents très précoces au cours de la première cure,

— les accidents qui surviennent au début de la deuxième cure alors qu'il y avait eu un intervalle de deux mois.

— l'éosiniphilie élevée.

Mais tous les tests I.D. sont inutilisables puisqu'ils sont toujours négatifs.

E.J. Deuman et A.M. Deunam (27) ont utilisé le test de transformation lymphoblastique pour affirmer l'origine immunologique de ces accidents.

Ils ont appliqué ce test à plusieurs groupes de malades atteints de P.C.E. et traités par Myochrisine, ils ont obtenu les résultats suivants :

pour 6 malades ayant présenté les accidents hématologiques, les tests de transformation lymphoblastiques ont été positifs, les cultures n'ont répondu qu'à la Myochrisine;

— pour 6 malades ayant présenté des rasches cutanés un seul test a été positif.

Les examens pratiqués chez 12 malades n'ayant présenté aucun trouble ont été négatifs pour 11 d'entre eux. Le malade qui a eu une réponse positive présenta un eczéma deux mois après.

Chez un groupe témoin qui n'avait jamais reçu d'or, tous les tests ont été négatifs.

Il est donc évident que la toxicité à l'or répond à une hypersensitivité immunologique.

La partie de la molécule qui provoque la sensibilisation est inconnue, mais on suppose qu'une partie de la molécule ou celle-ci en entier se comporte comme un haptème après sa combinaison avec les protéines de l'organisme. Mais la valeur du test de transformation lymphoblastique est discutée dans l'établissement du diagnostic.

Ces constatations indiquent qu'une partie au moins de la toxicité produite par l'or peut être déterminée immunologiquement.

# PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES ET PATHOGÉNIQUES SOULEVÉS PAR NOTRE OBSERVATION

## I. CAUSE DE L'HÉPATITE CHOLOSTATIQUE

Reconnaître l'étiologie d'une cholostase du grand enfant est souvent difficile. Affirmer la cause médicamenteuse d'une retention biliaire n'est pas toujours possible.

1) *La rétention biliaire extra-hépatique* a pu être éliminée trés rapidement chez notre malade. Le syndrome clinique, la laparoscopie, l'examen anatomo-pathologique et l'évolution permettent d'affirmer l'intégrité des voies biliaires extra-hépatiques.

Toute la discussion diagnostique doit être, donc centrée sur la recherche étiologique d'une cholostase intra-hépatique.

2° *Une gêne mécanique ou fonctionnelle à l'écoulement des sels et des pigments biliaires à l'intérieur du foie, et d'autre part une atteinte de l'hépatocyte ou des canaux biliaires intra-hépatiques sont recherchées.*

Les cholostases intra-hépatiques chroniques; extra-lobulaires (hépatite mesenchymateuse diffuse avec lymphomatose de Hanot et Kiener); et inter-lobulaire (cholangiolite avec pericholangiolite de Hanot et Mac Mahon, cirrhose biliaire acholengique de Mac Mahon et Tanhauser par agénésie des voies biliaires intra-hépatiques, cholangiolite obstructive au cours des cholangites diffuses non oblitérantes de Hanot et Rossle) ont pu être rejetées d'après l'aspect anatomopathologique des fragments hépatiques et surtout d'après l'évolution.

3) *Le syndrome cholostatique des hépatites virales* et des intoxications médicamenteuses restent donc a discuter.

Les épisodes cholostatiques au cours des hépatites virales sont actuellement bien connus. Ils surviennent généralement après un épisode d'hépatite cytolytique mais peuvent être observés d'emblée. Aucun critère formel ne nous permet d'éliminer cette étiologie chez notre jeune patient. L'ictère viral semble

cependant très improbable. Le syndrome clinique et biologique observé n'est pas celui d'un ictère infectieux. Il manque en particulier les signes de cytolyse francs et surtout le syndrome inflammatoire. Il n'est pas classique d'observer en cours d'évolution d'une hépatite virale à tous les stades un syndrome de cholostase isolé. L'examen microscopique de la biopsie hépatique prélevée à l'aiguille d'Henghini est surtout contre ce diagnostic. A l'examen optique et à l'examen ultra-structural du parenchyme hépatique on ne note aucune des anomalies hépatocytaires et aucune atteinte du système réticulo-endothélial caractéristique des hépatites virales. Enfin la recherche de l'antigène australien a été négative, mais ceci n'a guère de valeur étiologique.

4) *L'étiologie médicamenteuse* d'une hépatite cholostatique est bien souvent difficile à affirmer.

Le contexte clinique, l'évolution, les caractères biologiques et histologiques notés concordent parfaitement avec un syndrome de rétention par hépatite médicamenteuse et donc par intoxication à l'or. Chez notre malade il semble logique de poser ce diagnostic.

a) *L'Enfant a reçu une dose d'Allochrysine très toxique* pour l'organisme et en particulier pour le foie.

La dose totale n'est pas en jeu mais plutôt les modalités d'emploi de ce sel d'or. Les injections quotidiennes d'or ont eu pour effet d'élever très rapidement la chrysémie et donc de favoriser l'apparition des accidents.

b) *La cholostase est apparue alors que le malade présentait des signes indiscutables d'intoxication à l'or.* Ceci nous amène donc à penser que les manifestations hépatiques ont la même étiologie que les troubles cutanés, l'hyperthermie, les vomissements, qui eux relèvent très certainement d'une action toxique de l'Allochrysine.

c) *A l'examen histologique des coupes du foie,* que ce soit à l'étude optique ou au microscope électronique *on remarque des inclusions de grains d'or* dans les hépatocytes et dans les cellules de Kupffer. Le foie a été indiscutablement imprégné dans tous ses constituants par les sels d'or.

On peut donc avancer que les troubles cliniques et biologiques liés à une perturbation du fonctionnement de la glande hépatique s'expliquent par la présence de ces inclusions d'or dans le foie. Tous ces arguments, s'ils rendent le diagnostic d'hépatite médicamenteuse probable, ne peuvent cependant être considérés comme suffisants pour affirmer sans restriction ce diagnostic. Nous nous sommes évidemment refusés à effectuer l'épreuve proposée par

certains auteurs pour affirmer l'origine médicamenteuse d'une hépatite. Cette épreuve consiste à réadministrer le médicament incriminé, ce qui doit entraîner une rechute au moins biologique; elle est à la fois trompeuse et dangereuse. Il existe une désensibilisation spontanée et la réinjection de drogue peut être bien tolérée. Les accidents d'hypersensibilité plus graves que les manifestations initiales peuvent apparaître lors de la reprise du produit et au moins un cas mortel a été signalé.

Par ailleurs nous n'attachons aucune importance sur le plan de la recherche étiologique de ce syndrome de cholostase au test de transformation lymphoblastique vis-à-vis de l'Allochrysine. Nous sommes en effet certains de l'intoxication à l'or et la positivité de ce test ne ferait que confirmer une cause admise mais ne voudrait certainement pas dire que la cholostase est due à l'action des sels d'or.

Cependant, nous pensons que si la conjonction des faits nous oblige à rejeter toutes les autres causes de cholostase chez cet enfant, par contre tous les éléments plaidant en faveur de l'hépatite médicamenteuse permettent de considérer que notre malade à bien présenté un syndrome cholostatique par intoxication à l'Allochrysine.

## II. LA PATHOGÉNIE DE LA CHOLOSTASE

Cete étiologie admise, restent à discuter la pathogénie de la cholostase au cours de cette intoxication et le caractère isolé de l'atteinte hépatique, sachant que l'or donne plus habituellement une aplasie médullaire ou une maladie rénale toxique. Comme beaucoup de médicaments, les sels d'or peuvent avoir deux actions sur le foie : une action directe vraie et une atteinte hépatique par hypersensibilité.

1) *La toxicité vraie* se caractérise essentiellement par le parallélisme entre l'importance de l'atteinte hépatique et celle de la durée d'emploi du médicament ou de la dose utilisée. Les lésions du foie observées alors sont reproductibles expérimentalement chez l'animal. On trouve soit une atteinte cellulaire, nécrose ou stéatose par action directe sur le parenchyme, soit une altération des divers systèmes enzymatiques par interférence de la drogue sur le métabolisme de l'hépatocyte, soit une cholostase par action sur les canalicules biliaires.

2) *L'atteinte hépatique par hypersensibilité* aux sels d'or ou idiosyncrasie s'oppose point par point au mécanisme précédent. Les accidents sont de faible fréquence et imprévisibles. Les lésions ne sont pas reproductibles expérimentalement. Les troubles hépatiques sont associés à d'autres signes d'intolérance,

essentiellement éosinophilie sanguine, fièvre, prurit, éruption cutanée.

Ces deux types d'action peuvent être en cause chez notre malade et expliquer la cholostase. L'hypersensibilité semble à première vue, le mécanisme le plus probable. La cholostase est en effet survenue dans le cadre de manifestations d'intolérance à l'Allochrysine évidentes. Le caractère aigu de l'intoxication, les aspects histologiques et surtout ultrastructuraux observés au niveau des hépatocytes, permettent de penser que s'il y a eu idiosyncrasie, ce phénomène a été associé à une action toxique vraie, directe des sels d'or sur le parenchyme hépatique.

La cholostase serait donc liée à une insuffisance fonctionnelle de l'hépatocyte et ne serait qu'une forme clinique de l'atteinte cellulaire hépatique.

3) On a évoqué chez certains individus la *possibilité d'anomalies génétiques du métabolisme des drogues* favorisant la survenue d'une hépatite médicamenteuse. Ce processus ne semble devoir être retenu chez notre malade.

4) Par ailleurs il a été démontré expérimentalement que les *sels d'or agissent sur le métabolisme des radicaux soufrés.* Nous avons vu que Persellin et Ziff ont montré l'action inhibitrice des sels d'or sur les enzymes lysosomiaux dont on connaît le rôle primordial dans le métabolisme hépatique. Ces composées auriques bloquent les groupements SH par exemple du glutation et de la cysteine. Il est possible que l'action enzymatique soit en partie en cause sur le plan de la souffrance hépatocytaire et sur son insuffisance fonctionnelle. Les processus métaboliques utilisant des corps soufrés sont en effet particulièrement importants au niveau de la cellule hépatique.

**En conclusion**

Cet enfant a donc probablement présenté une hépatite cholostatique par intoxication à l'Allochrysine, il s'agit là d'une nouvel exemple d'hépatite médicamenteuse très proche de ce qui est observé au cours des syndromes de cholostase dus aux arsénicaux, aux tranquillisants, aux hormones mâles, aux œstrogènes, aux anti-thyroïdiens, aux sulfamides antidiabétiques, à certains antibiotiques.

Parmi ces hépatites médicamenteuses, ce cas de cholostase par intoxication aux sels d'or nous semble mériter une place très particulière du fait de son extrême rareté. Nous n'avons en effet retrouvé qu'une seule observation analogue dans la littérature, Wiontzeck et ses collaborateurs ont décrit un cas semblable survenu en même temps qu'une éosinophilie (12).

Si tous les auteurs notent l'hépato-toxicité des sels d'or, tous soulignent le caractère très bénin de l'atteinte hépatique lorsqu'elle est observée. Pour la plupart il s'agit d'un ictère viral concomittant.

Le caractère très particulier de notre observation semble être dû à l'existence véritablement exceptionnelle de cette intoxication. A notre connaissance il n'y a pas d'autre publication mentionnant l'emploi quotidien de sels d'or pendant une période de dix jours jusqu'à apparition de signes d'intolérance. Il est probable que l'atteinte hépatique soit due avant tout à l'intoxication très aiguë. Cette notion est retrouvée mais à un degré bien moindre dans l'observation de WIONTZECK où est notée aussi une cholostase.

Les cas d'intoxication à l'or étant très nombreux dans la littérature nous expliquons l'absence de syndrome de cholostase par le fait que dans tous ces rapports les accidents n'avaient jamais un caractère aigu mais étaient dus à l'emploi de doses très largement étalées sur de longues périodes, sur plusieurs mois.

Il est d'ailleurs remarquable que notre malade n'ait pas eu de manifestation médullaire ou rénale grave dans ce contexte d'agression aiguë. A aucun moment de l'évolution nous n'avons observé de troubles hématologiques. L'atteinte rénale n'a pas été décelée sur le plan clinique et biologique, par contre à l'examen histologique nous avons pu noter l'existence des dépôts d'or au niveau des cellules des tubes rénaux. Ceux-ci étaient cependant peu importants et sans commune mesure avec ceux qui ont été observés au niveau du foie.

Pour expliquer cette atteinte hépatique prédominante on peut penser que les accidents médullaires et rénaux sont surtout le fait d'intoxication chronique. L'administration de l'Allochrysine ayant été de courte durée, une semaine, l'action hématopoiétique et rénale des sels d'or ne s'est pas extériorisée. Il est probable que si les injections avaient été poursuivies d'autres manifestations seraient apparues.

Par ailleurs, les différentes atteintes toxiques ne sont pas observées de manière constante. Il y a donc une susceptibilité particulière des organes, propre à chaque individu. Peut-être cette notion fait-elle considérer l'hypothèse proposée par certains auteurs qui pensent que chez ces sujets existent des anomalies génétiques du métabolisme favorisant l'installation d'une maladie hépatique.

# TRAITEMENT

Le traitement des accidents est avant tout préventif et secondairement curatif. C'est le traitement de l'intoxication aux sels d'or, en général.

## I. LA PRÉVENTION

1. *Respecter les contre-indications.*

Il faut soustraire à la chrysothérapie les sujets porteurs :

d'une dermatose (le psoriasis pour certains n'est pas une contre-indication, des bons résultats par les sels d'or ayant été obtenus dans le rhumatisme psociasique),
— d'une insuffisance rénale,
— hépatique,
— cardiaque,
— d'une altération sanguine, ainsi que les malades ayant fait un accident certain lors d'un traitement antérieur.

On doit s'abstenir de porter une indication de sels d'or pour un cas discutable.

2) *Connaître les signes d'alarme et les indiquer au malade.*
— prurit,
— fièvre,
— sensation de poivre, de goût métallique,
— céphalées, nausées,
— albuminurie et présence de sels biliaires dans les urines,
— modifications de la formule sanguine,
— des ecchymoses ou des épistaxis.

3) *Pratiquer les examens nécessaires avant d'instituer le traitement.*
— faire un examen clinique soigneux;
— vérifier :
- l'hémogramme,
- le temps de saignement,
- le signe du lacet,
- dans les urines l'absence d'albumine et de pigments biliaires.

4) *Surveillance clinique et biologique pendant le traitement.*

Périodiquement faire les examens de laboratoire, à la recherche du moindre incident.

Le taux d'or plasmatique et urinaire pour le moment ne présente pas un grand intérêt bien qu'il soit reconnu que beaucoup d'accidents sont dus à un surdosage.

## II. TRAITEMENT DES ACCIDENTS ET PLUS PARTICULIÈREMENT DE L'HÉPATITE CHOLOSTATIQUE

a) Le premier traitement et le plus urgent consiste en *l'arrêt de la chrysothérapie* ce qui suffit dans les intoxications minimes.

b) *Symptomatique.*

*Les corticoïdes* à raison de 2 mg par kg sont donnés pour permettre de juguler l'inflammation et de réduire les phénomènes de sensibilisation s'il y en a une, et ainsi racourcir la durée de l'ictère.

Pour certains auteurs ils auraient un effet cholérétique et seraient freinateurs de la bilirubinogénèse par la prolongation de la durée de vie des hématies (21).

*La cholestyramine* a entraîné la cessation du prurit qui avait résisté aux anti-histaminiques.

C'est une résine insoluble qui se combine dans l'intestin avec les sels biliaires pour favoriser leur élimination. Elle doit être administrée pendant longtemps car son arrêt provoque une ascension de la cholalémie.

*Les cholérétiques :*

Les médications *per os* ont eu peu d'effet.

Le tubage duodénal avec instillation de sulfate de magnésie est cholérétique et cholécystokinétique.

Il a permis une évacuation rapide et importante de la bile.

Dans le cas particulier qui nous intéresse, nous n'avons utilisé que des médications à visée symptomatique, devant le caractère aiguë de la maladie nous n'avons pas voulu employer les chélateurs qui auraient pu avoir des effets secondaires néfastes.

c) *Les chélateurs.*

*Le B.A.L.* (British anti Lewisite) ou 2,3 dimercatopropanol est utilisé dans toutes les intoxications par métaux lourds.

Les groupements SH du B.A.L. ont une grande affinité pour l'or qu'ils déplacent de la combinaison protéine-métal.

Ainsi le complexe or-dimercaptopropanol est éliminé dans les urines. Il entraîne une excrétion accélérée de l'or. Il est d'autant plus efficace qu'il est utilisé précocément, car, après un temps assez long le complexe or-protéine est irréversible.

Son mode d'administration : en intra-musculaire profonde à la dose de 2,5 mg par kg en quatre injections par jour les deux premiers jours, puis deux injections pendant huit jours.

Il a tendance a être abandonné à cause des accidents rénaux qu'il peut provoquer.

*Autres chélateurs :*

le thiomalate de soude

l'E.D.T.A. calcique.

la D. penicillamide à 2 g par jour multiplie par 3 la chrysurie.

Intérêt de ces produits : ils entraînent une augmentation considérable de l'excrétion de l'or.

Parallèlement, les signes cliniques de l'intoxication s'amendent.

Quelques mois plus tard une nouvelle injection permet de vérifier la disparition totale de l'or.

# CONCLUSION

Nous avons étudié un cas d'hépatite cholostatique diagnostiquée dans un contexte d'intoxication aux sels d'or, chez un enfant de 10 ans.

Les examens cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques nous ont permis d'affirmer la cholostase intra-hépatique, et de rejeter une gêne mécanique ou fonctionnelle à l'écoulement des sels et des pigments biliaires et une atteinte de l'hépatocyte ou des canaux biliaires intra-hépatiques. L'étiologie virale semble improbable, il reste donc à prouver la possibilité d'une origine médicamenteuse. La seule drogue que nous pouvons incriminer est l'Allochrysine.

Dans un premier temps ce jeune malade a présenté des accidents certains de la chrysothérapie : éruptions cutanées, prurit, fièvre, vomissements, dans un deuxième temps un ictère cutanéo-muqueux net.

Connaissant la forte dose injectée, 400 mg; dans un délai très court, une semaine; nous pouvons affirmer dans de pareilles circonstances la toxicité des sels d'or pour l'organisme, donc probablement pour les cellules hépatiques. Le mécanisme exact de la rétention biliaire est difficile à élucider d'autant plus que le passage de l'or dans le foie est mal connu. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées : l'atteinte toxique vraie de l'hépatocyte, son hypersensibilité à l'or, ou encore l'action de ce métal sur le métabolisme des radicaux SH des enzymes, ou bien la possibilité d'anomalies génétiques dans le métabolisme de cette drogue.

En fait dans l'état actuel de nos connaissances nous ne pouvons affirmer avec certitude aucune de ces hypothèses.

Cette observation a posé le problème de la cause d'un syndrome de cholostase surtout du fait de l'extrême rareté des accidents hépatiques au cours d'une intoxication à l'or.

En effet les atteintes toxiques les plus fréquemment rencontrées sont : une protéinurie suivie ou non de syndrome néphrotique ou de glomérulonéphrite, des syndromes hémorragiques isolés ou liés à une aplasie médullaire.

Les quelques rares cas de troubles hépatiques cités dans la littérature, sont des hépatites cytolytiques, nous n'avons retrouvé qu'une seule fois une cholostase survenue au cours d'un traitement normalement conduit.

Aux termes de cette étude nous ne pouvons que souligner l'importance de la bonne application d'un médicament et la surveillance régulière du malade chez lequel une thérapeutique qui peut présenter quelques inconvénients a été instituée.

---

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 27 avril 1971.

*Le Président du Conseil*
*de l'Université Paul-Sabatier,*

L. LARENG.

*Le Président du Jury de Thèse :*

BARDIER.

# BIBLIOGRAPHIE


(1) Forestier. — Traitement des P.C.E. par les sels d'or. Résultats cliniques et contrôles hématologiques, 1930.

(2) Mac Queen and W. Dykes. — Transport of gold in the body. *Annals of the rheumatic diseases,* July 1969, 28, 4, 437.

(3) The Empire Rheumatism Council. — Gold therapie in rheumatoid arthritis. Relations of toxic reactions in gold therapie to improvement in rheumatoid arthritis. *Ann. Rh.,* 1961, 20, 315, 340.

(4) Lawrence. — Studies with radioactive gold. *Ann. Rh. Dis.,* 1961, 20, 341.

(5) Stanley W. Strunck and Morris Ziff. — Ultrastructural studies of the passage of gold thiomalate across the renal glomerular capillary wall. *Arthritis and Rheumatism,* fév. 1970, 13, 39, 52.

(6) Krusius, Markkanen, Peltula. — Plasma levels and urinary excretion of gold during routine treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rh. Dis.,* mai 1970, 28, 23L.

(7) Stuve J. and all. — Role of mitochondria in the handling of gold by the kidney. A study by electron microscopy and electron probe microanalysis. *Journal Cell. Biol.,* mars 1970, 44, 667-676.

(8) Ragan and Tyson. — Chrysotherapie in rheumatoid arthritis. A 3 years study of 142 cases. *American Journal of Medecin,* 1946, 1, 252.

(9) Jasmin. — *J. Pharmac. Expl. Ther.,* 1957, 120, 349.

(10) Lawrence J. — Factors in gold dosage and toxicity in rheumatoid arthritis. *Ann. of Rhumat.,* 1953.

(11) Bayles and Fremon Smith. — *Ann. Rh. Dis.,* 1956, 15, 394.

(12) Wioutzeck H. and all. — Allergic cholestatic hepathosis following gold treatment of a seronegatif chronic progressive polyarthritis. *Zeitschrift fur Rheumaforsch,* 29, 46, 48, J. fév. 1970.

(13) SHORT, BECKMANN MILLER. — *New. Eng. J. Med.*, 1946, 235, 362.

(14) MURRIEZ et MARTIN. — Facteurs de l'allergie dans les eczémas de la chrysothérapie. *Lille Médical*, 1958, tome III; II.

(15) MAZADE. — Contribution à l'étude de la chrysothérapie. *Thèse méd. Lyon*, 1959,

(16) GREENBERG. — Causes et fréquences des décès après chrysothérapie dans la P.C.E. *Thèse Méd. Genève* 1951.

(17) LEQUIEN. — Contribution à l'étude des accidents cutanéo-muqueux bucco-cervico-faciaux de la chrysothérapie. *Thèse Méd. Paris*, 1955.

(18) PAYER (B.). — Place actuellement des sels d'or dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Mémoire pour C.E.S. de Rhumato*, Paris, 1969.

(19) CAROLI OPOLON. — Hépatites cholostatiques médicamenteuses. *Revue du praticien*, 1968, 18, 2279.

(20) BRETTE et PASQUIER. — Les ictères d'origine médicamenteuse. *Journée de Méd. de Lyon*, 1964.

(21) GAUTHIER, GEROLANNI, CAMATTE, CHAMBAN. — Hépatites médicamenteuses. *Marseille Médical*, 1968.

(22) BORDIER P. — Nouveaux aspects de la chrysothérapie dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. *Concours médical*, déc. 1955, 52.

(23) LUNEL. — Les ictères médicamenteux. *Ann. de Gastro et Hépat.*, 1970, 5, 379.

(24) GOUDONI. — Hépatotoxicité. *Méd. et Hygiène*, 1970, 930, 1346-1372.

(25) BERTHELOD, SICOT, BENHAMON, FAUVERT. — Hépatites médicamenteuses. *Rev. franç. Etudes Cl. et Biol.*, 1965, 10, 140-179.

(26) PERRAULT, DUNET, AURAN. — Hépatites médicamenteuses. *Gaz. des Hôp.*, juin 1964, 827-836.

(27) DENNAN E.J. et DEENNAM A.M. — Lymphocyte transformation test and gold hypersensitivity. *Ann. Rheum. Dis.*, 1968, 27, 582.